

502 495
 (12) NACH DEM VERTRAG [REDACTED] DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT [REDACTED] DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
31. Juli 2003 (31.07.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/061621 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 9/00**

(DE). SZEIMIES, Rolf-Markus [DE/DE]; Sandheimer Strasse 19, 93197 Zeitlarn (DE). KOSCIESSA, Ulrich [DE/DE]; Mittelkamp 13, 25421 Pinneberg (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP03/00406**

(74) Anwalt: **WEBER-QUITZAU, Martin**; Uexküll & Stolberg, Beselerstrasse 4, 22607 Hamburg (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum: 16. Januar 2003 (16.01.2003)

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(30) Angaben zur Priorität: 102 02 487.1 23. Januar 2002 (23.01.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **PHOTONAMIC GMBH & CO. KG [DE/DE]**; Fehlandstrasse 3, 20354 Hamburg (DE).

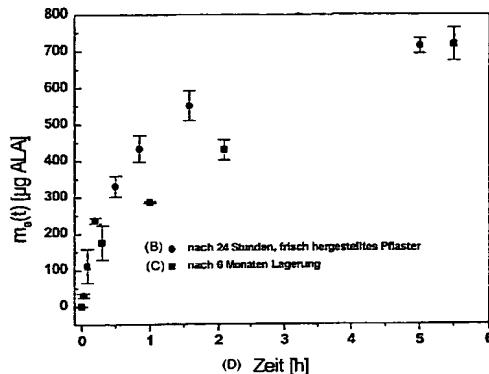
(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **LEE, Geoffrey** [GB/DE]; Hangweg 7, 93197 Neunkirchen am Brand

(54) Title: DERMAL APPLICATION SYSTEM FOR AMINOLEVULINIC ACID-DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: DERMALES APPLIKATIONSSYSTEM FÜR AMINOLÄVULINSÄURE-DERIVATE

(A) Vergleich der ALA-Freigabe/Permeation durch exzidierte Humanhautmembran aus dem NE/ATBC(1:2)-Pflastersystem (10 Gew.-% ALA-Beladung) direkt nach Herstellung sowie nach 6-monatiger Lagerung.



(A).... COMPARISON OF THE ALA-RELEASE/PERMEATION THROUGH EXZIDIERTER HUMAN SKIN MEMBRANE FROM THE NE/ATBC(1:2)-PLASTER SYSTEM (10 WT. % ALA RESORPTION) DIRECTLY AFTER PRODUCTION AND AFTER 6 MONTHS STORAGE
 (B).... AFTER 24 HOURS, FRESHLY PRODUCED PLASTER
 (C).... AFTER 6 MONTHS STORAGE
 (D).... ZEIT (H) TIME (HR)

(57) Abstract: The invention relates to a dermal application system for aminolevulinic acid-derivatives, i.e. a pressure-sensitive matrix system containing a crystalline aminolevulinic acid derivative.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 03/061621 A2



DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Dermales Applikationssystem für Aminolävulinsäure-Derivate

Die vorliegende Erfindung betrifft ein dermales Applikationssystem für Aminolävulinsäure-Derivate.

Die topische Verwendung von 5-Aminolävulinsäure (δ -ALA; im folgenden als ALA oder 5-ALA bezeichnet) bei der Behandlung oberflächlicher Hauttumoren, insbesondere von Basaliomen, ist erstmals 1990 von Kennedy et al. (J. Photochem. Photobiol. B. 6 (1990) 143-148) beschrieben worden, wobei in erster Linie visuell erkennbare Tumoren lokal mit ALA in Kontakt gebracht werden. Dabei wird ALA selektiv von Tumor-Gewebe aufgenommen und angereichert, wodurch es nur dort zu einer vermehrten Porphyrinbildung und -konzentration führt, während das gesunde Gewebe im wesentlichen unbeeinflusst bleibt. Die Wirkung von ALA beruht auf der Stimulierung der körpereigenen Porphyrinbildung. Da das Porphyrin bei Bestrahlung stark fluoresziert, kann die ALA- bzw. Porphyrin-Anreicherung im Tumorgewebe zur Diagnose präkanzeröser und kanzeröser Läsionen sowie zur photodynamischen Therapie von Tumorerkrankungen ausgenutzt werden.

Der pharmazeutischen Formulierung von Präparaten von ALA und dessen Derivaten sind durch die Instabilität von 5-ALA und ALA-Derivaten in wässriger Lösung praktische Grenzen gesetzt. So erweist sich ALA bei sehr niedrigem pH-Wert als ausreichend 5 stabil, mit zunehmendem pH-Wert sinkt die Stabilität aber stetig (vergl. Rodriguez et al., S.P.I.E. (Society of Photo-optical Instrumentation Engineers) 2371 (1995) 204-209). Eine frische ALA-Lösung weist beispielsweise bei einem etwa physiologischen pH-Wert von 8 nach knapp zwei Wochen nur noch etwa 10% unzer- 10 setzten Wirkstoff auf. Aus diesem Grund sind im Handel ALA-Fertigpräparate wie Lösungen und Salben nicht erhältlich, sondern sie müssen, ausgehend von reiner ALA, unmittelbar vor der Anwen- 15 dung frisch zu bereitet werden und weisen dann eine sehr begrenzte Haltbarkeit auf, die typischerweise weniger als zwei Wochen beträgt.

Eine im Stand der Technik bekannte 5-ALA Methylester-Salbe (Metvix[®]) ist nach Öffnung ebenfalls nur wenige Tage im Kühl- schrank haltbar.

20

EP 0 704 209 A1 betrifft ALA-enthaltende Zusammensetzungen, insbesondere in Form von Gelen, Emulsionen und dergleichen, mit den oben beschriebenen Nachteilen.

25 WO95/05813 und WO96/06602 offenbaren Zusammensetzungen zur der- malen Applikation von ALA, die eine vergleichsweise niedrige Freisetzungsgeschwindigkeit für den Wirkstoff aufweisen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, ein Präparat 30 zur Verfügung zu stellen, das ALA-Derivat enthält, in Form einer fertigen Formulierung vorliegt und eine Lagerstabilität bei minimierter Zersetzung des ALA-Derivats aufweist.

Die Aufgabe wird durch das dermale Applikationssystem der vor- 35 liegenden Erfindung gelöst. Bei diesem System handelt es sich um ein selbstklebendes Matrixsystem, dessen Polymermatrix kristal-

lines Aminolävulinsäure-Derivat im Teilchengrößenbereich kleiner ca. 200 μm enthält.

Unter "Derivat" wird vorliegend eine chemisch modifizierte Form 5 von ALA verstanden, wie z.B. Salze oder Ester von ALA.

Die genannten Derivate schließen die in WO 96/28412 offenbarten Verbindungen ein, insbesondere Verbindungen der allgemeinen Formel $\text{R}^2\text{N}-\text{CH}_2\text{COCH}_2\text{COOR}^1$, wobei R^1 einen Alkylrest darstellen 10 kann, der wahlweise durch Hydroxy-, Alkoxy-, Alkyloxy-, Alkoxy-Carbonyloxy-, Amino-, Aryl, Oxo-, oder Fluorgruppe substituiert und wahlweise durch Sauerstoff-, Stickstoff-, Schwefel-, oder Phosphoratome unterbrochen ist, und R^2 jeweils unabhängig von 15 einander ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe wie R^1 darstellt, einschließlich Salze derselben. Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform ist die Aryl-Gruppe ein Phenylrest oder ein monogliedriger 5- bis 7-gliedriger heteroaromatischer Rest. R^1 kann eine 20 lineare oder verzweigte, unsubstituierte Alkylgruppe (allgemeine Formel $-\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$; n ist eine natürliche Zahl von 1 bis 10) sein. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt sind 5-Aminolävulinsäuremethylester, 5-Aminolävulinsäureethylester, 5-Aminolävulinsäure-propylester, 5-Aminolävulinsäurebutylester, 5-Aminolävulinsäure-pentylester, 5-Aminolävulinsäurehexylester, 5-Aminolävulinsäure-heptylester, 5-Aminolävulinsäureoctylester, oder pharmazeutisch 25 akzeptable Salze davon. Die Herstellung dieser Verbindungen ist beispielsweise in WO 96/28412 beschrieben.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung kann das Applikationssystem ein oder mehrere ALA-Derivate, gegebenenfalls 30 in Kombination mit kristalliner Aminolävulinsäure (ALA), enthalten. Soweit im folgenden von ALA oder ALA-Derivat die Rede ist, können darunter auch die erwähnten Kombinationen verstanden werden.

35 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wurde überraschenderweise festgestellt, daß eine schnelle Freigabe der ALA oder des ALA-Derivats durch die Wahl der selbstklebenden Polymermatrix nicht

nachteilig beeinflußt wird. Aufgrund des ausgewählten Kristallgrößenbereichs wird die Sedimentation der ALA-Kristalle (bzw. der Kristalle des ALA-Derivats) verhindert, und es herrscht eine homogene Wirkstoff-Verteilung in der Matrix vor.

5

Als dermale Applikationssysteme kommen insbesondere die bislang bekannten Matrixsysteme des PSA-Typs (PSA: Pressure-Sensitive Adhesive) in Betracht, wie sie z.B. in Sugibayashi et al., J. Control. Rel. 29 (1994) 177-185 (vergl. insbesondere Figuren 1a und 1e), oder in der Monographie "Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen" (Kapitel "Transdermale Therapeutische Systeme", M. Dittgen; Herausgeber: R. Müller, G. Hildebrand, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 1997) beschrieben sind.

15

Das erfindungsgemäße Applikationssystem enthält vorzugsweise eine wasserdurchlässige Polymermatrix, die besonders bevorzugt nur bedingt wasserdurchlässig ist.

20 Die selbstklebende Polymermatrix wird bevorzugt aus Polymeren aus der Gruppe bestehend aus

- a) Acrylaten,
- b) Silikonpolymeren und
- 25 c) Polyisobutylen

gebildet, die gegebenenfalls zusätzliche Weichmacher, wie z.B. Citronensäureestern (z.B. Acetyltributylcitrat, ATBC), enthält.

30 Bei der Wahl der Matrices sind Polymere bevorzugt, die gegenüber ALA nur eine geringes Lösungsvermögen aufweisen, wie z.B. Ethylacrylat-Methylmethacrylat-Copolymerisat (Eudragit NE). Von Vorteil ist ferner eine ausreichende Klebrigkei, die die Herstellung von selbstklebenden Matrixsystemen ermöglicht, was 35 durch Zusatz von Weichmachern (wie z.B. ATBC) erreicht werden kann.

Als selbstklebende Polymermatrix ist Eudragit NE (NE) mit Acetyltributylcitrat (ATBC) als Weichmacher besonders bevorzugt, insbesondere im Massenverhältnis NE/ATBC von 1:0,5 bis 1:2,5.

5 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung hat sich gezeigt, daß ALA-Kristalle (bzw. Kristalle des ALA-Derivats) mit einem (mittleren) Durchmesser von weniger als 200 μm , vorzugsweise 20 bis 200 μm , besonders bevorzugt 30 bis 190 μm , von besonderem Vorteil sind. Am meisten sind Kristalle mit einem Durchmesser von 90 bis
10 160 μm bevorzugt.

Im erfindungsgemäßen dermalen Applikationssystem wird ALA oder dessen Derivat vorzugsweise in einer Konzentration von bis zu 50 Gew.-%, insbesondere von mindestens 1 Gew.%, bezogen auf die
15 fertige Polymermatrix eingesetzt. Besonders bevorzugt ist eine ALA-Konzentration von etwa 20 Gew.%.

Eine erfindungsgemäß besonders bevorzugte Ausführungsform der Erfindung betrifft ein Applikationssystem, bei dem die Kristalle
20 einen Durchmesser von 90 bis 160 μm besitzen und die Polymermatrix aus Eudragit NE (NE) und Acetyltributylcitrat (ATBC) im Gewichtsverhältnis NE/ATBC von 1:0,5 bis 1:2,5 besteht, wobei ALA in einer Konzentration von bis zu 50 Gew.-% bezogen auf die fertige Polymermatrix vorliegt.

25 Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung dieses Applikationssystems, bei dem man gefriergetrocknetes Eudragit NE (NE) mit Acetyltributylcitrat (ATBC) in Aceton im Massenverhältnis NE/ATBC von 1:0,5 bis 1:2,5 auflöst, man anschließend gemahlener Aminolävulinsäure im Teilchengrößenbereich von 90 bis 160 μm in der Acetonlösung dispergiert und man die so erhaltene Dispersion zu einem dünnen Film auf einen Träger (eine Abdeckfolie) zieht, für 45 Minuten bei 60°C trocknet.

35 Gemäß einer besonderen Ausführungsform der Erfindung kann man anstelle eines ALA-Derivats auch eine Mischung verschiedener

ALA-Derivate oder eine Mischung aus einem oder mehreren ALA-Derivaten und ALA verwenden.

Das hiermit zur Verfügung gestellte Applikationssystem zeichnet sich insbesondere dadurch aus, daß ALA bzw. dessen Derivat im Gegensatz zu Wirkstoffen herkömmlicher Pflastersysteme bzw. transdermaler Applikationssysteme sehr rasch freigesetzt wird und in die Haut eindringen kann. Die hohe Freisetzungsgeschwindigkeit war vor dem Hintergrund der bislang verfügbaren Daten und Kenntnisse auf dem Gebiet der transdermalen therapeutischen Systeme ebensowenig vorhersehbar wie die extrem hohe Lagerstabilität und die dadurch ermöglichte lange Aufbewahrungs dauer (d.h. Lagerfähigkeit bei minimaler Zersetzung von ALA bzw. von dessen Derivat).

15 Gemäß einer besonderen Ausführungsform der Erfindung werden durch das Applikationssystem innerhalb von 30 Minuten mindestens 30% der in der Polymermatrix dispergierten bzw. suspendierten ALA oder ALA-Derivats freigesetzt. Durch diese schnelle Wirkstoff-Freigabe kann die Einwirkzeit des Applikationssystems gegenüber herkömmlichen Applikationen mittels Salben oder Cremes verkürzt werden, d.h. die Verweilzeit des dermalen Applikationssystems ist deutlich geringer als die Anwendungsdauer bisher verwendeteter ALA-haltiger Salben oder Cremes zur Applikation der gleichen Wirkstoffmenge. Gegenüber den erwähnten Salben oder Cremes weist das Applikationssystem ferner den Vorteil auf, daß ALA erzielt in einem scharf begrenzten Hautareal appliziert werden kann, während die bislang im Stand der Technik verwendeten Applikationsformen dies nicht ermöglichen und es daher auch 30 zur Penetration umliegender Hautregionen kommt.

Mit dem dermalen Applikationssystem der vorliegenden Erfindung wird somit erstmals eine stabile, fertige Zubereitung von ALA bzw. eines ALA-Derivats zur Verfügung gestellt, die auch nach 35 Lagerung über einen Zeitraum von einigen Wochen bis mehreren Monaten keine wesentliche Zersetzung von ALA oder des Derivats aufweist. Wie überraschenderweise festgestellt wurde, bestehen

bei dem erfindungsgemäßen System unmittelbar nach Herstellung sowie nach sechsmonatiger Lagerung bei 25°C keine wesentlichen Unterschiede bezüglich der Wirkstoff-Freigabe und Hautpermeation *in vitro* oder *in vivo*.

5

Das erfindungsgemäße Applikationssystem ist gegenüber einer Salbe deutlich praktikabler, da es während der Applikationsdauer keine zusätzliche Abdeckung erfordert, um die Kleidung des Patienten zu schützen. Ferner wird keine zusätzliche Lichtschutzschicht benötigt, um den Wirkstoff vor vorzeitiger Bestrahlung zu schützen.

10 Das genannte Applikationssystem ist zur Verwendung bei der photodynamischen Therapie und/oder Diagnose von präkanzerogenen oder kanzerogenen Läsionen der Haut, insbesondere von Hauttumoren (Basaliomen), besonders geeignet.

15 Die vorliegende Erfindung wird nachfolgend anhand von Beispielen beschrieben, wobei anstelle von ALA auch die vorstehend genannten ALA-Derivate, insbesondere 5-Aminolävulinsäuremethylester, 5-Aminolävulinsäureethylester, 5-Aminolävulinsäurepropylester, 5-Aminolävulinsäurebutylester, 5-Aminolävulinsäurepentylester, 5-Aminolävulinsäurehexylester, 5-Aminolävulinsäureheptylester, und 5-Aminolävulinsäureoctylester, verwendet werden können.

25

BEISPIELE

Beispiel 1

30

Herstellung eines erfindungsgemäßen dermalen Applikationssystems:

35 Die Pflasterherstellung kann mittels "Solvent Evaporation", "Hot Melt" oder anderer geeigneter Verfahren erfolgen (vgl. z.B. T. Peterson et al., "Design, Development, Manufacturing and testing of Transdermal Drug Delivery Systems" in "Transdermal and Topi-

cal Drug Delivery Systems"; T. Ghosh und W. Pfister, Ed.; Interpharm Press 1997, Buffalo Grove, IL/USA). Dies soll am Beispiel des "Solvent Evaporation"-Verfahrens veranschaulicht werden.

5 Gemäß einer Ausführungsform der Erfindung wird ALA, ein ALA-Derivat oder eine Mischung derselben, erst gemahlen und klassifiziert, wobei der Teilchengrößenbereich 90 bis 160 μm verwendet wurde. Gefriergetrocknetes Eudragit NE (NE:Trägerpolymer) wird zusammen mit Acetyltributylcitrat (ATBC; Weichmacher) in
10 Aceton im Verhältnis NE/ATBC zwischen 1:0,5 und 1:2,5 aufgelöst. Anschließend erfolgt Zugabe und Dispersion von ALA und/oder ALA-Derivat (s.o.) in Konzentrationen in den fertigen Filmen bis zu 50 Gew.-% (% g/g). Die Zubereitung wird anschließend zum dünnen Film auf eine Abdeckfolie gezogen und 45 Min. bei 60°C getrocknet. Als Abdeckfolie (bzw. Abziehfolie für die Seite des Films, die mit der Haut in Kontakt kommt) eignet sich besonders Melinex
15 813 bzw. eine silikonisierte Abdeckfolie.

Die Filmklebrigkeit kann durch den Gehalt an ALA und/oder ALA-Derivat (s.o.), durch das verwendete Polymer und den Anteil an Weichmacher (hier ATBC) variiert werden. Die Wirkstoff-Freigabe sowie deren Permeation durch intakte Haut wird durch ATBC beeinflusst (Weichmachereffekt bzw. Permeationsförderungseffekt).

25 Im Gegensatz zu den herkömmlichen transdermalen therapeutischen systemen (TTS) liegt ALA und/oder ALA-Derivat (s.o.) bei allen Beladungen \geq ca. 1 Gew.-% (% g/g) größtenteils suspendiert in der lipophilen NE/ATBC-Matrix vor.

30 Beispiel 2

Die ALA-Partikel haben eine Größe zwischen ca. 90 und 160 μm und sind im Pflaster homogen verteilt.

35 Eine homogene Verteilung der ALA-Partikel im fertigen Pflaster erfordert eine Minimalisierung der Sedimentation der Partikel im

flüssigen Polymer/Weichmacher/ALA-Zubereitung während der Pflasterherstellung. Dies erfolgt mittels Optimierung der Viskosität der Zubereitung durch Einstellung der Polymerkonzentration. Das Sedimentationsverhalten der ALA-Teilchen wird 5 durch eine Erhöhung der Viskosität reduziert.

Konzentration von NE [%g/g] in Lösung	Viskosität der Lösung [mPas]	Sinkgeschwindigkeit der ALA-Teilchen* in Lösung [$\mu\text{m}/10\text{s}$]
12	446	396
18	2180	119
24	3510	3

* Siebfraktion 60-90 μm

15

Eine angesetzte NE-Konzentration von $\geq 25\%$ g/g gewährleistet eine minimale Sedimentationsgeschwindigkeit der ALA-Teilchen.

20 Für andere Polymermatrices, d.h. andere Polymere, können sich andere ALA-Partikelgrößen als vorteilhaft erweisen, die vom Fachmann gemäß den vorliegenden Informationen und Beispielen auf einfache Weise ermittelt werden können.

25 Beispiel 3

ALA im Pflaster ist langzeitstabil.

Die ALA-Freigabe bzw. Hautpermeation aus dem Pflaster direkt 30 nach Herstellung sowie nach 6-monatiger Lagerung bei 25°C zeigt keine wesentlichen Unterschiede (Fig. 1):

Zur Bestimmung des Freigabeprofils wird das Pflaster in eine Diffusionszelle nach Franz (vgl. z.B. K. Tojo, "Designated Calibration of in vitro Permeation Apparatus" in "Transdermal Controlled Systemic Medication"; Y. Chien, Ed., Marcel Dekker,

1987) bei 33 °C eingespannt. Proben der wässrigen Akzeptorlösung werden nach verschiedenen Zeiten gezogen und deren ALA-Gehalt mittels Fluoreszenz/Derivatisierungs-HPLC-Methode bestimmt.

5 Beispiel 4

Durch Anwendung eines Pflasters kann ALA homogen auf Hautläsionen aufgetragen werden.

10 Die extrem leichte Handhabung der Pflastersysteme stellt gegenüber Salbengrundlagen eine wesentliche Verbesserung für Arzt und Patient dar. Ein entsprechendes ALA-haltiges Pflaster kann auf das zu behandelnde Hautareal recht genau zugeschnitten werden. Dies vermindert die Mitbehandlung der umrandeten Haut-
15 fläche, die mit Pflaster nicht beklebt ist.

Durch die Applikation via Pflaster kommt es zu einer scharf begrenzten Applikation, ohne umliegende Hautregionen mit zu penetrieren.

20 Nach 3h Applikation eines mit 20% ALA-beladenen Pflasters (Eudragit NE/Acetyltributylcitrat 1:1) auf Unterarm wird die Fluoreszenz der Hautareale gemessen. Fig. 2 zeigt, daß die Fluoreszenz scharf auf die Pflastergröße begrenzt ist und ein
25 homogenes Aussehen hat.

Beispiel 5

Überraschenderweise wird im Gegensatz zu herkömmlichen TTS ein
30 hoher Anteil der Wirkstoffbeladung innerhalb kürzester Zeit freigesetzt.

Konventionelle TTS sind mit einer Vielfalt der eigentlich erforderlichen Dosis des Wirkstoffs beladen (Dittgen, M. "Trans-
35 dermale Therapeutische Systeme" in "Pharmazeutische Technologie; Moderne Arzneiformen"; Müller, R. & Hildebrand, G., Ed.;

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 1997). Diese überhohe Beladung ist notwendig, damit der Wirkstoff über einen Zeitraum von 1-7 Tagen annähernd mit konstanter Geschwindigkeit durch passive Diffusion freigesetzt wird. Während dieser 5 Applikationszeit wird nur ein Anteil <50% der Gesamtwirkstoffbeladung freigesetzt.

Vergleichsbeispiel 1: Scopolamin TTS (Ciba) ist ein membrange-steuertes Pflaster und enthält insges. 1,5 mg Scopolamin. Es 10 gibt 170 μ g Scopolamin/Tag ab und wird 3 Tage getragen. Am Ende des dritten Tages werden daher ca. 30% der Gesamtwirkstoffbeladung freigesetzt.

Vergleichsbeispiel 2: Estraderm TTS 25 (Geigy) ist ein klebstoffmembrangesteuertes Pflaster und enthält insges. 2 mg Estradiol. Es setzt 25 μ g Estradiol/Tag frei und wird 3-4 Tage getragen. Während dieser Applikationszeit werden daher ca. 5% der Gesamtwirkstoffbeladung freigesetzt.

20 Im Gegensatz zu konventionellen TTS wurde überraschenderweise eine extrem rasche Freigabe der ALA aus dem NE/ATBC-Suspensionspflaster festgestellt. Fig. 3 zeigt das in vitro gemessene Freigabeprofil für ALA aus dem 250 μ m-dicken Pflaster aus NE/ATBC (1:2,5) mit 20% g/g ALA-Beladung (Siebfraktion 90-25 160 μ m). Das Pflaster enthielt ins. ca. 4 mg ALA/cm² und hatte bereits nach 1 Minute mehr als 500 μ g ALA (entsprechend 12,5% der Gesamtwirkstoffbeladung) freigesetzt. Nach 30 Min. waren mehr als 1,3 mg ALA (entspricht 32 % der Gesamtwirkstoffbeladung) freigesetzt. Die Freigabeprofile wurden wie in Beispiel 3 30 beschrieben durchgeführt.

Der Grund für diese extrem rasche Freigabe ist auf den besonderen Aufbau bzw. die Morphologie des dermalen Applikationssystems (Suspensionspflasters) zurückzuführen. Bedingt durch die Anwen-35 senheit suspendierter ALA in der NE/ATBC-Matrix ragen die 90 bis

160 μm großen ALA-Teilchen teilweise durch die Oberfläche der ca. 250 μm dicken Matrix heraus (vgl. Fig. 4).

Nach kurzem Kontakt mit dem wässrigen Freigabemedium sind die 5 durch die Oberfläche herausragenden ALA-Teilchen nicht mehr erkennbar (Fig. 5).

Diese unerwartet schnelle "Oberflächenauflösung" der ALA-Teilchen ist eine direkte Konsequenz ihrer hohen Hydrophile und 10 führt zur beobachteten extrem raschen Freigabe der ALA aus dem Pflaster (vergl. Fig. 3).

Beispiel 6

15 Die Einwirkzeit des Plastersystems für die Photodynamische Therapie (PDT) ist gegenüber anderen Applikationen mit Salben oder Cremes um ca. 30% verkürzt.

Bestimmung der Permeation von Wirkstoffen durch Membranen aus 20 exzidiertem humanem Stratum Corneum/Epidermis kann mittels Franzzellen durchgeführt werden und stellt ein geeignetes Modell für die in vivo Aufnahme durch menschliche Haut dar. Fig. 6 zeigt das Freigabe/Permeationsprofil für ALA aus dem NE/ATBC (1:2,0)-Pflaster mit Filmdicke 250 μm und beladen mit 20% ALA der 25 Siebfaktion 90 bis 160 μm .

Nach 24 h haben bereits ca. 300 μg ALA die Humanhautmembran passiert. Im Vergleich dazu zeigen Fig. 7 und 8 die deutlich geringere Freigabe/Permeationsprofile der ALA aus den Salbengrundlagen Psoralon-Fettcreme[®] (enthält 10 Gew.-% ALA) und Hydroxyethylcellulosegel (enthält 10 Gew.-% ALA).

Aus beiden Salbengrundlagen haben nach 24 h weniger als 10 μg ALA die Humanhautmembran passiert. Offensichtlich wird ALA aus dem 35 Pflastersystem rascher und in wesentlich größeren Mengen durch

die Humanhautmembran resorbiert. Ein Vergleich der Permeationsraten macht dies quantitativ deutlich:

System/Grundlage	Permeationsrate [μ g/cm ² /h]
Pflaster NE/ATBC (1:2)	12
Psoralon-Fettcreme [®]	0,3
Hydroxyethylcellulosegel	0,18

10 Eine raschere bzw. stärkere Wirkung des Pflasters gegenüber der Salbengrundlage während der in vivo PDT ist daher zu erwarten.

15 Fig. 9 zeigt die gemessene Fluoreszenzintensität an gesunden Probanden (Unterarm) in Abhängigkeit der Zeit. Die Intensität des mit 20%iger ALA beladenen NE/ATBC (1:2)-Pflasters betrug nach 2 h ca. 80% und nach 3 h ca. 140% einer Standardfluoreszenzzubereitung. Eine 50%ige ALA-Beladung des Pflasters gibt im Vergleich zur 20%igen Beladung der Pflaster keine weitere Steigerung in der Fluoreszenzintensität. Die gemessene Fluoreszenzintensität mit Psoralon-Fettcreme[®] (20% ALA-Beladung) nach einer Inkubationszeit von 3h ist deutlich niedriger (um ca. 60% als die aus dem NE/ATBC(1:2)-Pflaster (20% ALA-Beladung) bei gleicher Tragezeit (3h)). Mit dem erfindungsgemäßen Applikationssystem lassen sich somit deutlich kürzere Inkubations- (Applikationszeiten erzielen als mit Applikationsformen wie Salben oder Cremes.

Patentansprüche:

1. Dermales Applikationssystem, das ein selbstklebendes Matrixsystem ist, dadurch gekennzeichnet, daß die Polymermatrix ein kristallines Aminolävulinsäure-Derivat (ALA-Derivat) enthält, wobei die Kristalle des ALA-Derivats eine Größe von weniger als etwa 200 μm aufweisen.
2. Applikationssystem nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Polymermatrix wasserdurchlässig ist.
3. Applikationssystem nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Polymermatrix aus Polymeren aus der Gruppe bestehend aus
 - a) Acrylaten,
 - b) Silikonpolymeren und
 - c) Polyisobutylenausgewählt ist.
4. Applikationssystem nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Kristalle des ALA-Derivats einen (mittleren) Durchmesser von 30 bis 190 μm haben.
5. Applikationssystem nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Kristalle des ALA-Derivats einen (mittleren) Durchmesser von 90 μm bis 160 μm haben.
6. Applikationssystem nach den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Aminolävulinsäure-Derivat in einer Konzentration von 1 bis 50 Gew.-% bezogen auf die fertige Polymermatrix vorliegt.
7. Applikationssystem nach den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Kristalle des ALA-Derivats einen

Durchmesser von 30 bis 190 μm besitzen und die Polymermatrix aus Eudragit NE (NE) und Acetyltributylcitrat (ATBC) im Gewichtsverhältnis NE/ATBC von 1:0,5 bis 1:2,5 besteht, wobei das ALA-Derivat in einer Konzentration von 1 bis 50 Gew.-% bezogen auf die fertige Polymermatrix vorliegt.

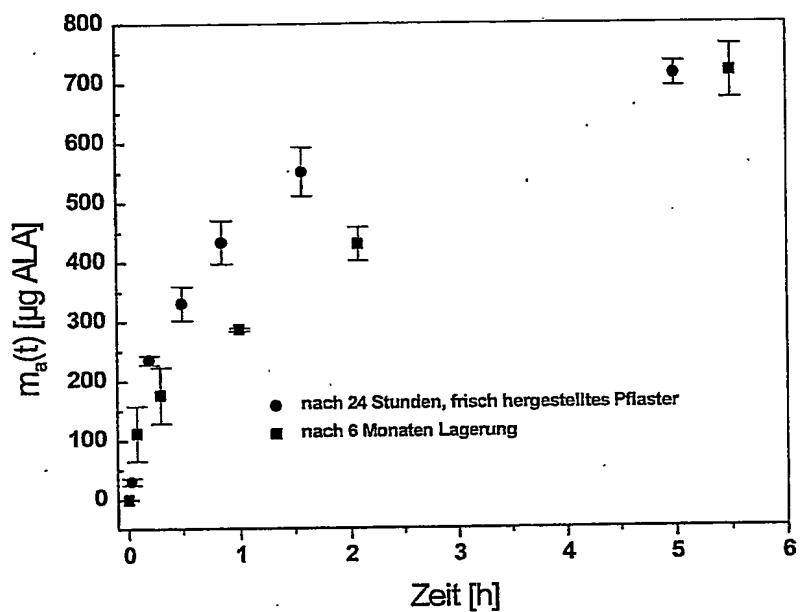
8. Applikationssystem nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Kristalle des ALA-Derivats einen Durchmesser von 90 bis 160 μm besitzen.
9. Applikationssystem nach den Ansprüchen 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß es innerhalb von 30 Minuten mindestens 30 % des ALA-Derivats freisetzt.
10. Applikationssystem nach den Ansprüchen 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß das ALA-Derivat eine Verbindung der allgemeinen Formel $\text{R}_2^2\text{N}-\text{CH}_2\text{COCH}_2\text{COOR}^1$ ist, wobei R^1 ein Alkylrest ist, der wahlweise durch Hydroxy-, Alkoxy-, Alkyloxy-, Alkoxy-Carbonyloxy-, Amino-, Aryl, Oxo-, oder Fluorgruppe substituiert und wahlweise durch Sauerstoff-, Stickstoff-, Schwefel-, oder Phosphoratome unterbrochen ist, und R^2 jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe wie R^1 darstellt, oder ein Salz derselben ist.
11. Applikationssystem nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Arylgruppe ein Phenylrest oder ein monocyclischer 5- bis 7-gliedriger heteroaromatischer Rest ist.
12. Applikationssystem nach Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, daß R^1 eine unsubstituierte Alkylgruppe ist.
13. Applikationssystem nach den Ansprüchen 10 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Alkylgruppe 1 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist.

14. Applikationssystem nach den Ansprüchen 10 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß das ALA-Derivat 5-Aminolävulinsäuremethylester, 5-Aminolävulinsäureethylester, 5-Aminolävulinsäurepropylester, 5-Aminolävulinsäurebutylester, 5-Aminolävulinsäurepentylester, 5-Aminolävulinsäurehexylester, 5-Aminolävulinsäureheptylester, 5-Aminolävulinsäureoctylester oder ein Salz desselben ist.
15. Applikationssystem nach den Ansprüchen 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß das ALA-Derivat eine Mischung verschiedener ALA-Derivate ist.
16. Applikationssystem nach den Ansprüchen 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß es ferner kristalline Aminolävulinsäure (ALA) enthält.
17. Applikationssystem nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß die ALA-Kristalle einen (mittleren) Durchmesser von 30 bis 190 μm haben.
18. Applikationssystem nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß die ALA-Kristalle einen (mittleren) Durchmesser von 90 μm bis 160 μm haben.
19. Verfahren zur Herstellung des Applikationssystems nach den Ansprüchen 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß man gefriergetrocknetes Eudragit NE (NE) mit Acetyltributylcitrat (ATBC) in Aceton im Verhältnis NE/ATBC von 1:0,5 bis 1:2,5 auflöst, man anschließend gemahlenes ALA-Derivat im Teilchengrößenbereich von weniger als etwa 200 μm in der Acetonlösung dispergiert und man die so erhaltene Dispersion zu einem dünnen Film auf eine Abdeckfolie zieht, für 45 Minuten bei 60 °C trocknet.
20. Verfahren nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß man anstelle eines ALA-Derivats eine Mischung verschiedener ALA-

Derivate oder eine Mischung eines oder mehrerer ALA-Derivate mit ALA verwendet.

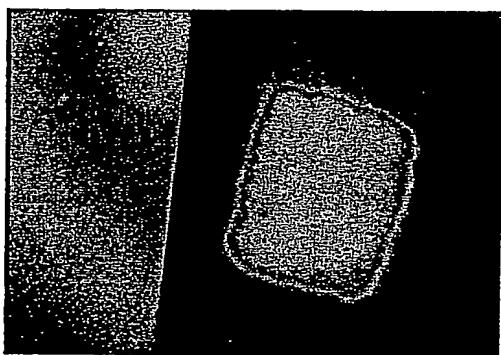
21. Verwendung eines Applikationssystems nach den Ansprüchen 1 bis 18 bei der photodynamischen Therapie und/oder Diagnose von präkanzerogenen und kanzerogenen Läsionen der Haut.
22. Verwendung eines Applikationssystems nach den Ansprüchen 1 bis 21 bei der photodynamischen Therapie und/oder Diagnose von Basaliomen.

Fig.1: Vergleich der ALA-Freigabe/Permeation durch exzidierte Humanhautmembran aus dem NE/ATBC(1:2)-Pflastersystem (10 Gew.-% ALA-Beladung) direkt nach Herstellung sowie nach 6-monatiger Lagerung.



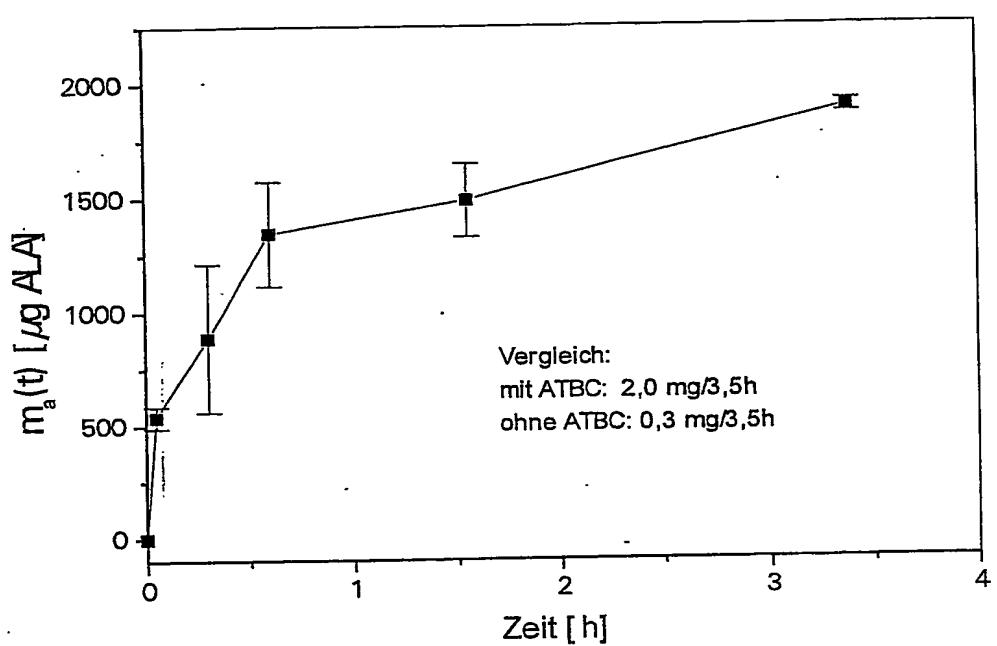
2/9

Fig. 2: Fluoreszenz aus Pflaster (Eudragit NE/Acetyltributylcitrat 1:1) 20%ig mit ALA beladen, Applikationszeit 3h



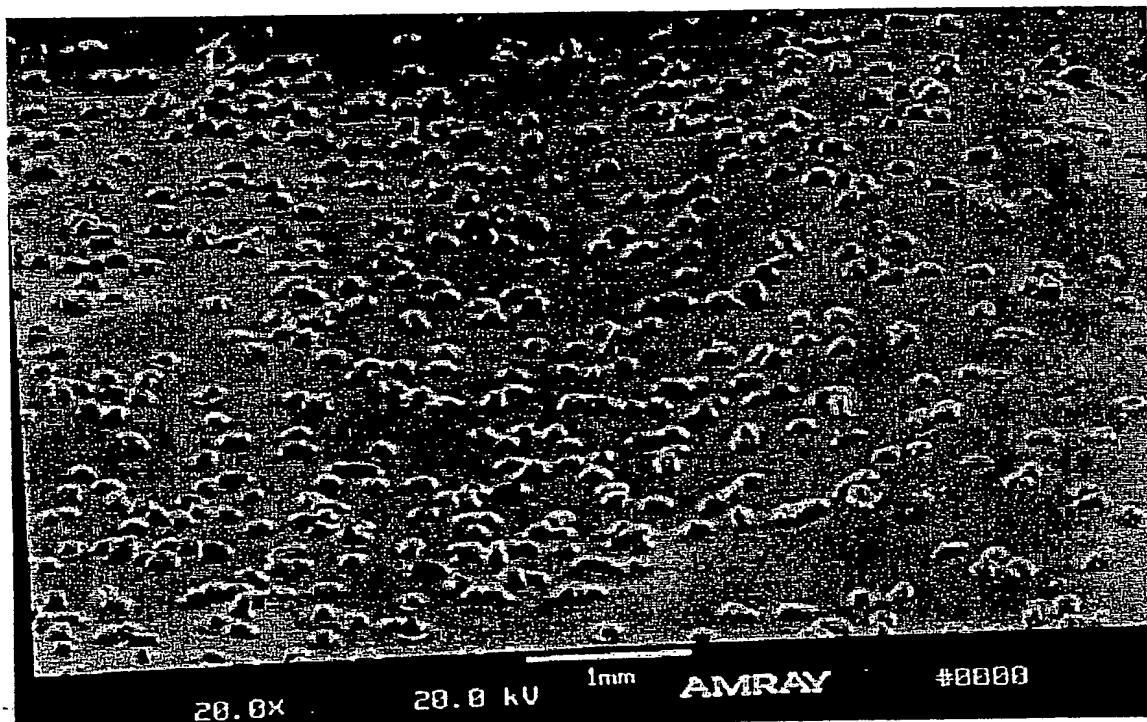
3/9

Fig. 3: Freigabeprofil von ALA aus dem NE/ATBC (1:2,5) Pflaster



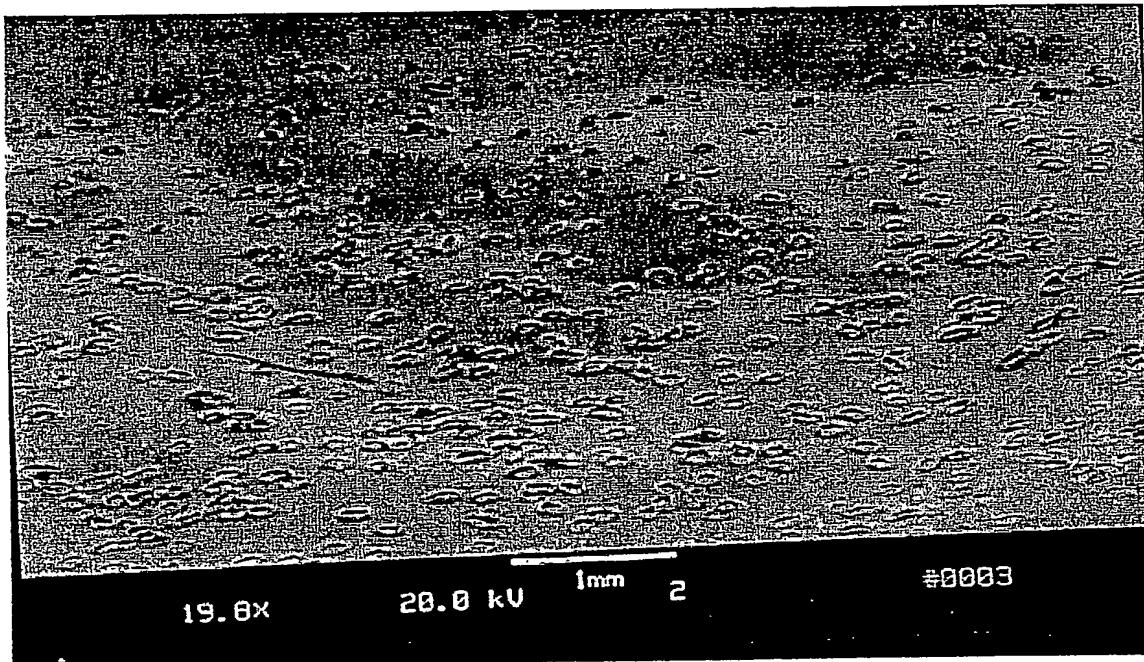
4/9

Fig. 4: Scanning Electron Micrograph der Oberfläche eines mit 50% g/g ALA-beladenen Pflasters (NE/ATBC (1:1,5), Film-dicke 250 μ m, Siebfraktion 90-160 μ m).



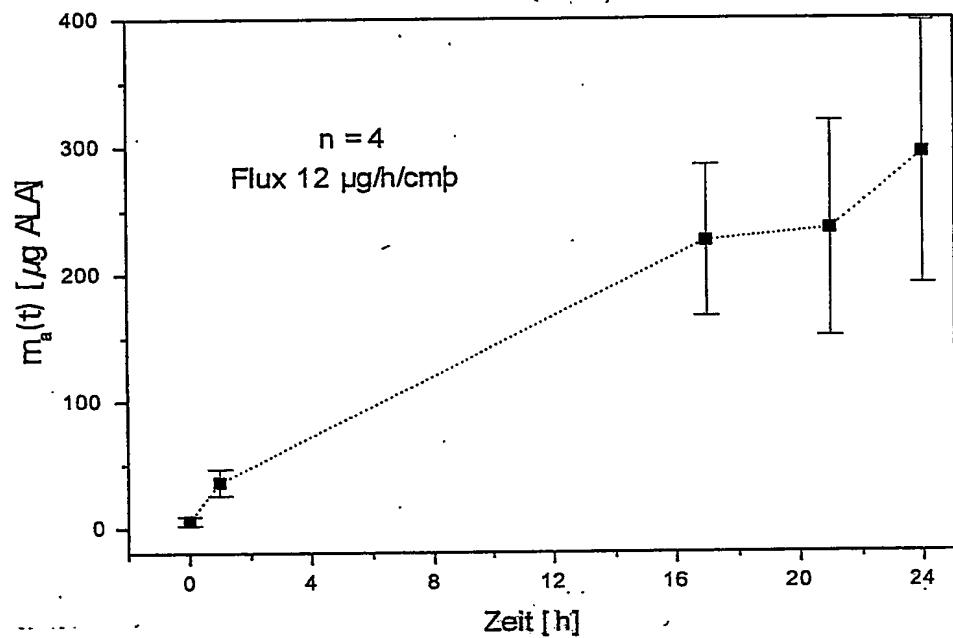
5/9

Fig. 5: Scanning Electron Micrograph der Oberfläche eins mit 50% g/g ALA-beladenen Pflasters (NE/ATBC(1:1,5), Film-dicke 250 μ m, Siebfraktion 90-160 μ m) nach 1 Min. Kontakt mit Wasser.



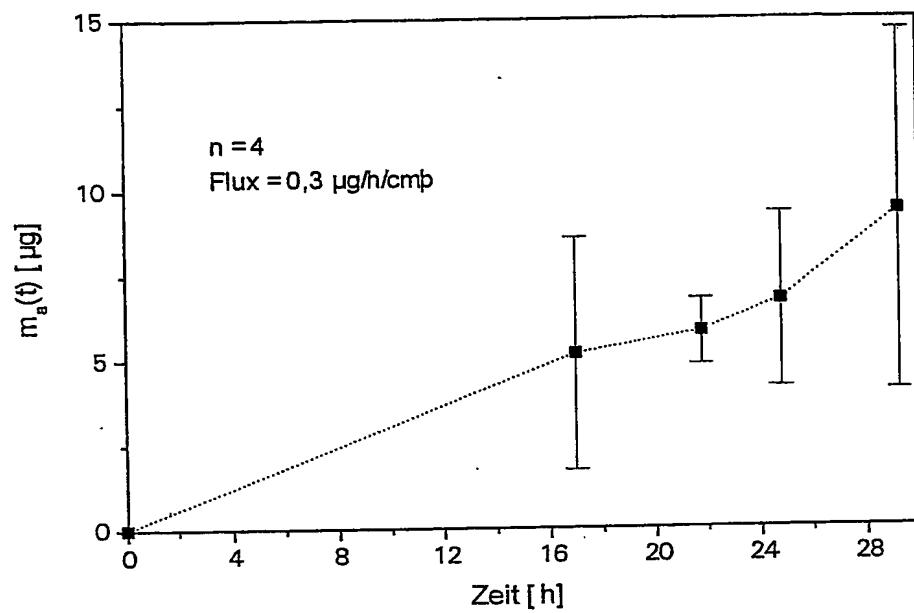
6/9

Fig. 6: Freigabe/Permeationsprofil von ALA aus dem NE/ATBC (1:2)-Suspensionspflaster durch exzidiertes humanes Stratum Corneum/Epidermis.



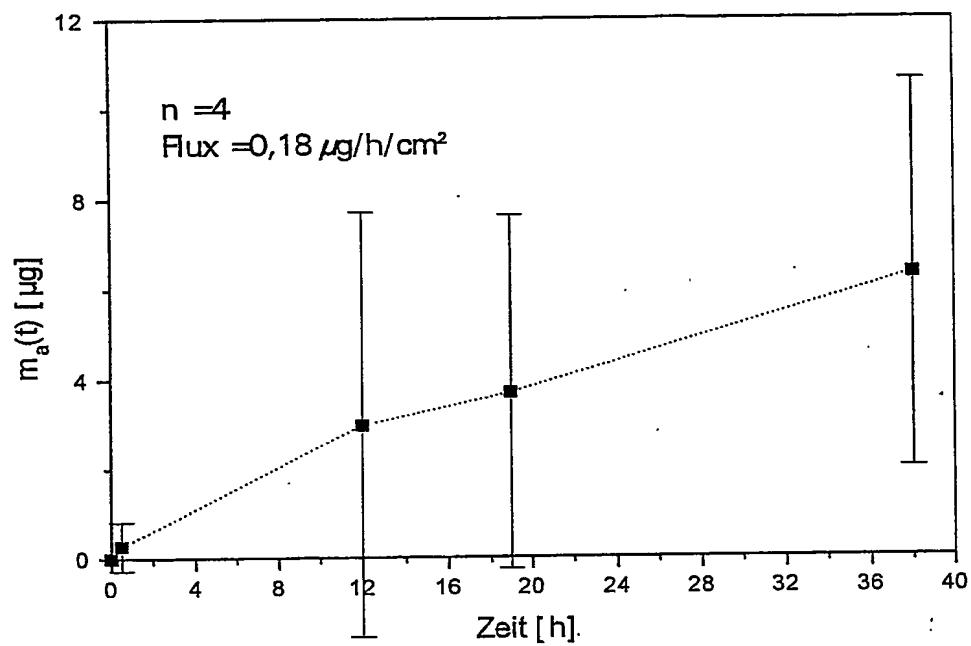
7/9

Fig. 7: Freigabe/Permeationsprofile von ALA aus Salbengrundlage Psoralon-Fettcreme (enthält 10 Gew.-% ALA) durch exzidiertes humanes Stratum Corneum/Epidermis.



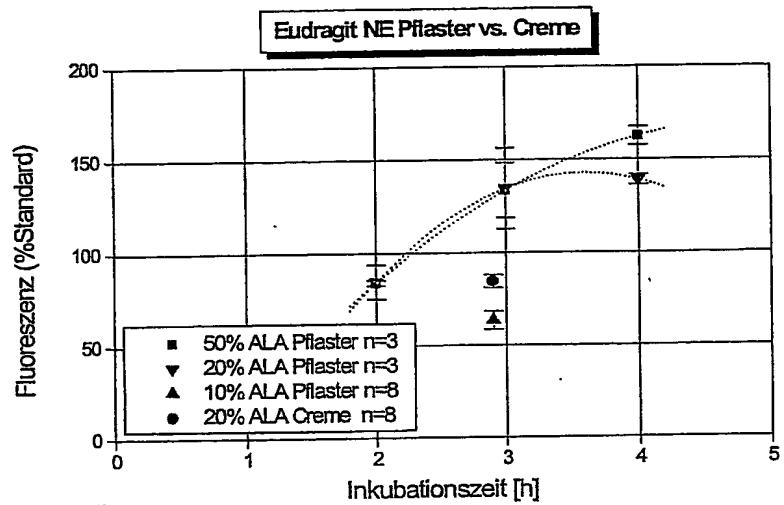
8/9

Fig. 8: Freigabe/Permeationsprofile von ALA aus Hydroxyethyl-cellulosegel (enthält 10 Gew.-% ALA) durch exzidiertes humanes Stratum Corneum/Epidermis.



9/9

Fig. 9: Fluoreszenzintensität in Abhängigkeit von der Applikationsdauer für dermales Applikationssystem im Vergleich zu Psoralon-Fettcreme.



(12) NACH DEM VERTRAG [REDACTED] DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT [REDACTED] DEM GEBIET DES PATENTWESENS [REDACTED] (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
31. Juli 2003 (31.07.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2003/061621 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 9/00**

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/000406

(22) Internationales Anmelde datum:
16. Januar 2003 (16.01.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 02 487.1 23. Januar 2002 (23.01.2002) DE

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): **PHOTONAMIC GMBH & CO. KG [DE/DE]**; Fehlandstrasse 3, 20354 Hamburg (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **LEE, Geoffrey [GB/DE]**; Hangweg 7, 91077 Neunkirchen am Brand (DE). **SZEIMIES, Rolf-Markus [DE/DE]**; Sandheimer Strasse 19, 93197 Zeitlarn (DE). **KOSCIESSA, Ulrich [DE/DE]**; Mittelkamp 13, 25421 Pinneberg (DE).

(74) Anwalt: **WEBER-QUITZAU, Martin; Uexküll & Stolberg**, Beselerstrasse 4, 22607 Hamburg (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 31. Dezember 2003

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

WO 2003/061621 A3

(54) Title: DERMAL APPLICATION SYSTEM FOR AMINOLEVULINIC ACID-DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: DERMALES APPLIKATIONSSYSTEM FÜR AMINOLÄVULINSÄURE-DERivate

(57) Abstract: The invention relates to a dermal application system for aminolevulinic acid-derivatives, i.e. a pressure-sensitive matrix system containing a crystalline aminolevulinic acid derivative.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein dermales Applikationssystem für Aminolävulinsäure-Derivate, bei dem es sich um ein selbstklebendes Matrixsystem handelt, das kristallines Aminolävulinsäure-Derivat enthält.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, PAJ, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X, L	WO 02 05809 A (LEE GEOFFREY ;MEDAC KLINISCHE SPEZIALPRAEP (DE); SZEIMIES ROLF MAR) 24 January 2002 (2002-01-24) page 3, line 19 -page 4, line 32 claims; examples ---	1-9, 19, 21, 22
A	WO 95 05813 A (NOVEN PHARMA ;MANTELLE JUAN A (US); GOLUB ALLYN L (US)) 2 March 1995 (1995-03-02) page 1, line 15 - line 33 page 2, line 25 -page 3, line 13 page 5, line 8 - line 23 claims; examples --- -/-	1-22

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 June 2003

Date of mailing of the international search report

30/07/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rankin, R

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96 06602 A (GOLUB ALYN L ;MANTELLE JUAN A (US); NOVEN PHARMA (US)) 7 March 1996 (1996-03-07) page 3, line 20 -page 4, line 30 page 6, line 19 - line 30 claims; examples -----	1-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

EP03/00406

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: **21,22**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

see supplemental sheet PCT/ISA/210
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of I.1

Although Claims 21 and 22 relate to a diagnostic method practiced on the human body, the search was carried out on the basis of the alleged properties of the compound or composition.

Continuation of I.1

Claims: 21, 22

PCT Rule 39.1(iv) – method for treatment of the human or animal body by therapy – method for treatment of the human or animal body by surgery.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0205809	A 24-01-2002	DE 10034673 C1 AU 8198001 A WO 0205809 A1 EP 1303267 A1 NO 20030182 A	25-04-2002 30-01-2002 24-01-2002 23-04-2003 14-01-2003
WO 9505813	A 02-03-1995	US 5446070 A AU 7672294 A CA 2170504 A1 WO 9505813 A1 WO 9640084 A1 WO 9606602 A1 US 5719197 A	29-08-1995 21-03-1995 02-03-1995 02-03-1995 19-12-1996 07-03-1996 17-02-1998
WO 9606602	A 07-03-1996	US 5446070 A AU 3416895 A AU 7672294 A CA 2170505 A1 WO 9606602 A1 CA 2170504 A1 WO 9505813 A1 WO 9640084 A1 US 5719197 A	29-08-1995 22-03-1996 21-03-1995 27-02-1996 07-03-1996 02-03-1995 02-03-1995 19-12-1996 17-02-1998

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTÄNDES
IPK 7 A61K9/70

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, PAJ, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, X, L	WO 02 05809 A (LEE GEOFFREY ;MEDAC KLINISCHE SPEZIALPRAEP (DE); SZEIMIES ROLF MAR) 24. Januar 2002 (2002-01-24) Seite 3, Zeile 19 -Seite 4, Zeile 32 Ansprüche; Beispiele ---	1-9, 19, 21, 22
A	WO 95 05813 A (NOVEN PHARMA ;MANTELLE JUAN A (US); GOLUB ALLYN L (US)) 2. März 1995 (1995-03-02) Seite 1, Zeile 15 - Zeile 33 Seite 2, Zeile 25 -Seite 3, Zeile 13 Seite 5, Zeile 8 - Zeile 23 Ansprüche; Beispiele --- -/-	1-22

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmelde datum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmelde datum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmelde datum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

10. Juni 2003

30/07/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Rankin, R

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENEN MITTELLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, sowie erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile zur Anspruch Nr.
A	WO 96 06602 A (GOLUB ALYN L ; MANTELLE JUAN A (US); NOVEN PHARMA (US)) 7. März 1996 (1996-03-07) Seite 3, Zeile 20 -Seite 4, Zeile 30 Seite 6, Zeile 19 - Zeile 30 Ansprüche; Beispiele -----

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/00406

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr. 21, 22
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
2. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der Internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese Internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der Internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
 Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN	PCT/ISA/ 210
Fortsetzung von Feld I.1	
Obwohl die Ansprüche 21, 22 sich auf ein Diagnostizierverfahren, das am menschlichen Körper vorgenommen wird, beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.	
<hr/>	
Fortsetzung von Feld I.1	
Ansprüche Nr.: 21, 22	
Regel 39.1(iv) PCT – Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers Regel 39.1(iv) PCT – Verfahren zur chirurgischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers	

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0205809	A	24-01-2002	DE 10034673 C1 AU 8198001 A WO 0205809 A1 EP 1303267 A1 NO 20030182 A		25-04-2002 30-01-2002 24-01-2002 23-04-2003 14-01-2003
WO 9505813	A	02-03-1995	US 5446070 A AU 7672294 A CA 2170504 A1 WO 9505813 A1 WO 9640084 A1 WO 9606602 A1 US 5719197 A		29-08-1995 21-03-1995 02-03-1995 02-03-1995 19-12-1996 07-03-1996 17-02-1998
WO 9606602	A	07-03-1996	US 5446070 A AU 3416895 A AU 7672294 A CA 2170505 A1 WO 9606602 A1 CA 2170504 A1 WO 9505813 A1 WO 9640084 A1 US 5719197 A		29-08-1995 22-03-1996 21-03-1995 27-02-1996 07-03-1996 02-03-1995 02-03-1995 19-12-1996 17-02-1998